

# **N-(2'-AMINOPHENYL) BENZAMIDE DERIVATIVE, MANUFACTURE AND DRUG COMPOSITION**

Publication number: JP63115852 (A)

Publication date: 1988-05-20

Inventor(s): UUTE BAIERUSUHAUZEN; GERU HARUTO ZATSUTSUINGAA; BORUFUGANKU HERUMAN; KAARU-OTSUTOO FUORUMAA +

Applicant(s): GOEDECKE AG +

- International:

A61K31/165; A61P35/00; A61P35/02; C07C231/00; C07C231/02; C07C231/12; C07C233/01; C07C233/78; C07C233/89; C07C233/81; C07C233/90; C07C235/56; C07C237/42; C07C27/00; C07C; (IPC1-7): A61K31/165; C07C102/04; C07C103/62

- European:

C07C237/42

Application number: JP19870096357 19870421

Priority number(s): DE19863625359 19860726; DE19863613571 19860422

Also published as:

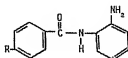
JP8025977 (B)  
JP2114589 (C)  
EP0242851 (A1)  
EP0242851 (B1)  
US5137918 (A)

more >>

Abstract not available for JP 63115852 (A)

Abstract of corresponding document: EP 0242851 (A1)

1. Claims for the Contracting States : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE N-2'-(aminophenyl)-benzamide derivatives of the general formula II see diagramm : EP0242851,P12,F5 wherein R is an unsubstituted C1 -C4 acylamino group or one substituted with hydroxyl. 1. Claims for the Contracting States : AT, ES, GR Process for the preparation of N-2'-(aminophenyl)-benzamide derivatives of the general formula II see diagramm : EP0242851,P13,F5 wherein R is an unsubstituted C1 -C4 acylamino group or one substituted with hydroxyl, characterised in that a compound of the general formula IIIa see diagramm : EP0242851,P14,F1 in which R has the same meaning as above and A is a reactive acid group, is reacted with a compound of the general formula IIb see diagramm : EP0242851,P14,F2 in which X is an amino group provided with a protective group or is a nitro group, in a manner known per se, the compounds thus obtained of the general formula IV see diagramm : EP0242851,P14,F3 in which X and R have the same meaning as above, are reduced or, by splitting off the protective group, are converted into the corresponding compounds of the general formula II.



II

Data supplied from the espacenet database — Worldwide

**N-(2'-aminophenyl)-benzamide derivatives, process for their manufacture and their application in the treatment of neoplastic illness.**

Publication number: EP0242851 (A1)

Publication date: 1987-10-28

Inventor(s): WEIERSHAUSEN UTE; SATZINGER GERHARD DR;  
VOLLMER KARL-OTTO DR; HERRMANN WOLFGANG DR +

Applicant(s): GOEDECKE AG [DE] +

Classification:

- international: A61K31/165; A61P35/00; A61P35/02; C07C231/00;  
C07C231/02; C07C231/12; C07C233/01; C07C233/78;  
C07C233/80; C07C233/81; C07C233/90; C07C235/56;  
C07C237/42; C07C67/00; C07C; (IPC-1-7); A61K31/165;  
C07C103/82

- European: C07C237/42

Application number: EP 19870105846 19870421

Priority number(s): DE19863613571 19860422; DE19863625359 19860726

Also published as:

EP0242851 (B1)  
US5137918 (A)  
PT84737 (B)  
PH23928 (A)  
NZ219974 (A)

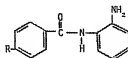
more >>

Cited documents:

EP0116967 (A1)  
GB2135998 (A)  
DE1643264 (A1)  
FR5720M (M)

Abstract of EP 0242851 (A1)

1. Claims for the Contracting States : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE N-2'-(aminophenyl)-benzamide derivatives of the general formula II see diagram : EP0242851,P12,F5 wherein R is an unsubstituted C1 -C4 acylamino group or one substituted with hydroxyl. 1. Claims for the Contracting States : AT, ES, GR Process for the preparation of N-2'-(aminophenyl)-benzamide derivatives of the general formula II see diagram : EP0242851,P13,F5 wherein R is an unsubstituted C1 -C4 acylamino group or one substituted with hydroxyl, characterised in that a compound of the general formula IIIa see diagram : EP0242851,P14,F1 in which R has the same meaning as above and A is a reactive acid group, is reacted with a compound of the general formula IIIb see diagram : EP0242851,P14,F2 in which X is an amino group provided with a protective group or is a nitro group, in a manner known per se, the compounds thus obtained of the general formula IV see diagram : EP0242851,P14,F3 in which X and R have the same meaning as above, are reduced or, by splitting off the protective group, are converted into the corresponding compounds of the general formula II.



II

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 242 851 A1**

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

Anmeldenummer: 87105846.7

Int. Cl.<sup>4</sup>: C07C 103/82, A61K 31/165

Anmeldetag: 21.04.87

Priorität: 22.04.86 DE 3613571  
26.07.86 DE 3625359

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
28.10.87 Patentblatt 87/44

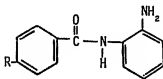
Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT  
Salzufer 16  
D-1000 Berlin 10(DE)

Erfinder: Welershausen, Ute  
Bundesstrasse 70  
D-7803 Gundelfingen(DE)  
Erfinder: Satzinger, Gerhard, Dr.  
Im Mattenbühl 7  
D-7809 Denzlingen(DE)  
Erfinder: Vollmer, Karl-Otto, Dr.  
Sulzburgerstrasse 56  
D-7800 Freiburg(DE)  
Erfinder: Herrmann, Wolfgang, Dr.  
Zum Baumgarten 13  
D-7802 Merzhausen(DE)

N-(2-Aminophenyl)-benzamid-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung bei der Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen.

Die Anmeldung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

worin

R Halogen oder eine Niederalkylalkoxy- oder Niederacylaminogruppe, gegebenenfalls substituiert durch eine Hydroxygruppe, bedeutet.

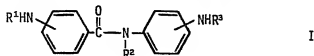
Die Anmeldung betrifft ebenso Herstellungsverfahren der Benzamid-Derivate sowie diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

EP 0 242 851 A1

# N-(2-Aminophenyl)-benzamid-Derivate Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung bei der Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit neuen N-(2'-Aminophenyl)-benzamid-Derivaten, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen.

In der DE-OS 33 05 755 werden Verbindungen der allgemeinen Formel I

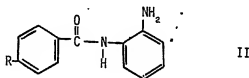


In welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten.

Besonders wirksam sind das 4-Amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid und seine N-Monomethylderivate.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die zunächst pharmakologisch für essentiell gehaltenen, basische p-Amino-funktion nicht nur nicht verantwortlich für die therapeutische Wirksamkeit der erfindungs-gemäßen Substanzen ist, sondern ihr Abwesenheit oder ihre chemische Veränderung in neutral reagie-rende Gruppen durch Substitution bzw. ihr Ersatz durch nicht-basische Reste zu wirksamen Verbindungen mit überlegener Verträglichkeit führen.

Gegenstand der Erfindung sind somit neue N-2(Aminophenyl)-benzamid-Derivate zur Therapie maligner, proliferativer und autoimmuner Erkrankungen der allgemeinen Formel II



warin

R Halogen oder eine Niederalkylalkoxy- oder Niederacylaminogruppe bedeutet. Niederalkyl-/Niederacyl- umfaßt dabei einen unsubstituierten oder mit Hydroxyl substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Rest.

Bevorzugt sind dabei Verbindungen der allgemeinen Struktur II, die einen Niederacylaminorest R besitzen, wie

- 1) 4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid
- 2) 4-Isobutylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid
- 3) 4-Formylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid
- 4) 4-( $\beta$ -Hydroxypropyl)amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid
- 5) 4-Glycoloylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid

Die 4-Acylamino-Verbindungen 1) bis 5) sowie die anderen oben aufgeführten, durch eine Halogen- oder Nideralkylalkoxygruppe substituierten N-(2-Aminophenyl)-benzamid-Derivate der allgemeinen Formel II sind neu. Bekannt ist jedoch eine Verbindung mit R = H (Beilstein 13, HW S. 20), ohne daß deren pharmakologischen Wirkung bisher beschrieben wurde.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei jedoch R zusätzlich auch Wasserstoff sein kann, bei der Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel III a und b:

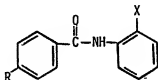
5



(III a) + b)),

in welcher A eine reaktive Säuregruppe darstellt, R die obengenannte Bedeutung hat und X eine mit einer Schutzgruppe versehene Aminogruppe oder eine Nitrogruppe bedeutet, in an sich bekannter Weise miteinander umsetzt, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,

15



(IV),

20

In welcher X und R die obengenannte Bedeutung haben reduziert oder durch Abspaltung der Schutzgruppe in die entsprechenden Verbindungen der Formel II überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen gemäß Formel IIIa mit Verbindungen der Formel IIIb erfolgt in an sich bekannter Weise. Als reaktive Säuregruppen A dienen vor allem die Säurehalogenide, -anhydride oder -imidazole oder Estergruppen, die eine Umsetzung mit der Aminogruppe erlauben. A bedeutet somit bevorzugt Halogen, Imdazoly-, Acyl- oder niedere Alkoxyreste.

Als Schutzgruppen für X dienen in der Peptidchemie üblichen Reste, wie z.B. der Benzyl- oder der Carbobenzyloxy-Rest.

Die Reduktion kann unter Verwendung geeigneter Katalysatoren (Platin oder Palladium) mit Wasserstoff so durchgeführt werden, daß einerseits die freien Nitrogruppen zu primären Aminogruppen reduziert werden und andererseits die an den Aminogruppen befindlichen Schutzgruppen hydrogenolytisch abgespalten werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden vorteilhaft in Form eines pharmazeutischen Präparats verabreicht, welches die Wirkstoffe in freier Form oder in Form einer Mischung mit einem z.B. für die topische, enterale (z.B. orale oder rectale) oder parenterale (intramuskuläre oder intravenöse) Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen festen oder flüssigen Trägermaterial enthält. Für die Bildung derselben kommen solche Stoffe in Frage, die mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, wie z.B. Gelatine, Lactose, Stärke, Stearylalkohol, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Propylenglykole, Vaseline oder andere Arzneimittelträger.

Die pharmazeutischen Präparate können z.B. als Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Salben, Cremes oder in flüssiger Form als Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Lösungsvermittler oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch weitere Wirkstoffe enthalten.

Die anzuwendende Dosis hängt von der Art des zu therapierenden Krankheitsgeschehens und von individuellen Faktoren ab.

Im allgemeinen werden Dosen von 10 bis 300 mg, insbesondere 20 bis 50 mg verabreicht. In besonderen Fällen kann die Einzeldosis auch höher liegen.

50

#### Beispiel 1

55

4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid

30 g (0.1 mol) N-(2'-Nitrophenyl)-4-acetylaminobenzamid werden unter Standardbedingungen in THF mit Pd/C (10%) hydriert. Nach Entfernen des Katalysators wird das Filtrat auf ca. 1/4 eingengt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Eventuell kann das Produkt aus Methanol/THF (1:1) umkristallisiert werden.

Ausbeute: 18.6 g (69% d. Th.)

Schmp.: 243.7°C

Das als Ausgangsprodukt verwendete N-(2'-Nitrophenyl)-4-acetylmino-benzamid wird wie folgt hergestellt:

41.3 g (0.33 mol) Oxalylchlorid werden bei 0-5°C unter Feuchtigkeitsausschluss zu einer Lösung von 80.3 g (0.83 mol) DMF in 1.5 l trockenem Essigester getropft. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur fügt man 44.8 g (0.25 mol) 4-Acetamidobenzoesäure zusammen mit 27.7 g (0.35 mol) Pyridin hinzu und entfernt das Eisbad.

Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die Reaktionsmischung mit einer Lösung aus 38 g (0.28 mol) o-Nitroanilin und 27.7 g (0.35 mol) Pyridin in 30 ml trockenem Essigester.

Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur versetzt man mit 500 ml 1N-NaOH, trennt die Phasen und - schüttelt die wäßrige Phase noch dreimal mit je 150 ml Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 1/3 eingengt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und entweder durch Umkristallisation oder

Säulenchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 15 g (20% d. Th.)

Schmp.: 205.8°C

25

Beispiel 24-(β-Hydroxypropionylamino)-N-(2'-aminophenyl)-benzamid

2 g (4.76 mmol) N-(2'-Nitrophenyl)-4-(3-Benzoyloxypropionylamino)-benzamid werden in 300 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 1 g Pd/C (5%) bei 80°C für 6 Stunden im Autoklaven hydriert.

Nach der Filtration wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylencchlorid/Methanol 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.8 g (58%); Schmp.: 198.7°C

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen werden wie folgt hergestellt:

4-(3-Benzoyloxypropionylamino)-benzoesäure

8.09 g (59 mmol) p-Aminobenzoesäure werden zusammen mit 4.98 g (63 mmol) Pyridin in 100 ml Dioxan gelöst und bei 15°C mit 11.7 g (59 mmol) 3-Benzoyloxypropionsäurechlorid (J.C.S. Perkin I, 1976, 2235) in 2 ml Dioxan versetzt.

Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die Reaktionsmischung mit 300 ml Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 15.7 g (89%) Schmp.: 162-164°C Sintern > 200°C Zersetzung

N-(2'-Nitrophenyl)-4-(3-Benzoyloxypropionylamino)benzamid wird in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt.

Eingesetzte Mengen:

12 g (40.1 mmol) 4-(3-Benzoyloxypropionylamino)-benzoesäure

6.6 g (0.13 mol) Oxalylchlorid

9.7 g (0.13 mol) Dimethylformamid

2x4.5g Pyridin

6.1 g (44.1 mmol) o-Nitroanilin

280 ml getrockneter Essigester

Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Essigester/Hexan 1.5, 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.5 g (21%) Schmp.: 140 °C

Beispiel 34-Isobutyrylamino-N-(2'-aminophenyl)benzamid

- 5 13.1 g (40 mmol) N-(2'-nitrophenyl)-4-isobutyrylaminobenzamid werden mit Pd/C (10%) in 400 ml Tetrahydrofuran unter Standardbedingungen hydriert. Nach Einengen der Lösungsmittels auf 120 ml werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.

Ausbeute: 10.2 g (66%), Schmp.: 247.8°C

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen werden wie folgt hergestellt:

10

4-Isobutyrylaminobenzoessäure

- 50 g (0.36 mol) p-Aminobenzoessäure und 30 g (0.38 mol) Pyridin werden in 600 ml Dioxan gelöst und bei 15°C unter Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit 40.5 (0.38 mol) Isobuttersäurechlorid versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 500 ml Wasser unter kräftigem Rühren zugegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Diisopropylether/Essigester (3:4) umkristallisiert. Ausbeute 22 g (30%), Schmp.: 241°C

N-(2'-Nitrophenyl)-4-isobutyrylaminobenzamid:

- 20 N-(2'-Nitrophenyl)-4-isobutyrylaminobenzamid wurde unter den Reaktionsbedingungen gemäß Beispiel 5 hergestellt.

Nach Zugabe von Pyridin/o-Nitroanilin wurde die Reaktionslösung 15 Stunden bei Raumtemperatur und 5 Stunden bei Siedetemperatur gerührt

Eingesetzte Mengen:

- 25 54.6 g (74.68 mmol) Dimethylformamid  
1.5 l trockener Essigester  
37.3 g (29.42 mmol) Oxalylchlorid  
47 g (22.63 mmol) 4-Isobutyrylaminobenzoessäure  
25.6 g (32.36 mmol) Pyridin  
30 34.4 g (24.89 mmol) o-Nitroanilin  
25.6 g (32.36 mmol) Pyridin

Die Substanz wurde aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 13.3 g (18%), Schmp.: 237.6°C

35

Beispiel 44-Glycoloylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid

- 40 6.08 g (15 mmol) N-(2'-Nitrophenyl)-4-Benzoyloxyacetaminobenzamid werden in 400 ml Ethanol und 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und 19 Stunden bei 80°C und 50 bar-H<sub>2</sub>Druck mit Pd/C 5% (3 g) hydriert. Der Autoklaveninhalt wird heiß filtriert und das farblose Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird aus 800 ml Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.6 g ( 63.2%) Schmp.: 221-223°C

45

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen wurden wie folgt hergestellt:

4-Benzoyloxyacetaminobenzoessäure

- 50 35.7 g (0.26 mol) p-Aminobenzoessäure werden zusammen mit 23.7 g (0.30 mol) Pyridin in 420 ml Dioxan gelöst und bei 15°C mit 51.7 g (0.26 mol) Benzoyloxyessigsäurechlorid (Heterocyclic Chem. 15, 601, 1978) tropfenweise versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die Reaktionsmischung mit 300 ml Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

55 Ausbeute: 73 g (98.3%), Schmp.: 178-179°C

N-(2-Nitrophenyl)-4-Benzoyloxyacetaminobenzamid

- 28.5 g (0.39 mol) trockenes Dimethylformamid in 910 ml trockenem Essigester werden unter Stickstoffatmosphäre bei 2°C mit 21.5 g (0.17 mol) Oxalylchlorid tropfenweise versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei 2-5°C gibt man eine Suspension aus 37.2 g (0.13 mol) 4-Benzoyloxyacetaminobenzoessäure und 14.4 g (0.18 mol) Pyridin in 65 ml Essigester zu und entfernt das Eisbad.
- Nach 2 1/2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die Reaktionsmischung mit einer Lösung von 19.8 g (0.14 mol) o-Nitroanilin und 14.4 g (0.18 mol) Pyridin in 65 ml Essigester.
- Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 500 ml 1N-NaOH versetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird noch 2x mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.
- Das Lösungsmittel wird auf 150 ml eingeengt und die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus 700 ml Ethanol umkristallisiert Ausbeute: 13 g (24.7%) Schmp.: 128 - 130°C

Beispiel 5

4-Formylamino-N-(2'-aminophenyl)benzamid

N-(2'-Aminophenyl)-4-formylamidobenzamid

- 1.92 g (67.3 mmol) N-(2-Nitrophenyl)-4-formylamidobenzamid werden mit Pd/C (10%) in 500 ml Tetrahydrofuran unter Standardbedingungen hydriert. Nach Entfernen des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der kristalline Rückstand aus Tetrahydrofuran-Diisopropylether (1/1) umkristallisiert.
- Ausbeute: 1.5 g (88.5%), Schmp.: 196.7°C (Z)

Die als Ausgangsprodukt verwendete Verbindung wurde wie folgt hergestellt:

N-(2-Nitrophenyl)-4-formylamidobenzamid

- 7.9 g (0.11 mol) Dimethylformamid und 80 ml trockener Essigester werden unter Stickstoffatmosphäre bei 0-5°C mit 5.9 g (46.8 mmol) Oxalylchlorid tropfenweise versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung mit 5.95 g (36 mmol) Formyl-4-amidobenzoessäure (Chem. Ber. 23, 3625, 1890; Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Springer Verlag, 14, 432, 1931) und 4.3 g (54 mmol) Pyridin versetzt und das Eisbad entfernt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 5.47 g (39.6 mmol) o-Nitroanilin in 15 ml trockenem Essigester versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Ammoniak alkalisiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Essigester umkristallisiert wird.
- Ausbeute: 1.5 g (14.6%), Schmp.: 237.6°C

Biologisches Verhalten im Vergleichsversuch

4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid wurde als Beispiel der erfindungsgemäßen Wirkstoffe im Vergleich zum Standard 4-Amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid, für welchen in vitro und in vivo ausgeprägte Inhibition verschiedener experimenteller Tumoren bekannt ist, auf Antitumorstoffwirkung geprüft.

- Die Testung wurde in vitro im "Colorimetric Cytotoxicity Assay" an L 1210 und Mammaadenocarcinom 180 Tumorzellen durchgeführt. Substanzen mit IC<sub>50</sub> Werten  $\leq$  250 µg/ml werden in diesem Testsystem als cytostatisch aktiv beurteilt.

Es konnte gezeigt werden (s.Tab.1), daß der erfindungsgemäße Wirkstoff 4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid

1. ausgeprägt cytostatisch wirkt
2. eine mit dem Vergleichsstandard etwa gleiche cytostatische Aktivität aufweist.



Tab. 1

L 1210 Colorimetric cytotoxicity assay	
Test Substanz	IC <sub>50</sub> µg/ml
4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	3.75
4-Amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	2.78
4-Methylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	4.04
Mamma Adenocarcinom 16c cytotoxicity assay	
Test Substanz	IC <sub>50</sub> µg/ml
4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	0.73
4-Amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	0.69
4-Isobutylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	0.32
4-Formylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	0.40
4-(β-hydroxypropionyl)amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	0.77
4-Glycoloylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	0.62

Überraschenderweise wurde gefunden, daß der erfindungsgemäße Wirkstoff 4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid bei akuter Intragastaler Verabreichung beträchtlich weniger toxisch ist als der Vergleichsstandard. Dies wurde im orientierenden Versuch (n = 4) an männlichen Mäusen zur Ermittlung der LD<sub>50</sub> bei 7 Tage-Beobachtung nachgewiesen (s.Tab.2).

Tab. 2

Akute Intragastrale Toxizität, Maus ♂	
Testsubstanz	LD <sub>50</sub> mg/kg
4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	1600
4-Amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid	625

In pharmakokinetischen Versuchen an Ratten konnte eine verminderte Resorption als mögliche Ursache der wesentlich verbesserten akuten Verträglichkeit des erfindungsgemäßen Wirkstoffs im Vergleich zum Standard ausgeschlossen werden: Die intestinale Resorption der Substanz erfolgt rasch, vollständig und dosislinear.

Die Bioverfügbarkeit des erfindungsgemäßen Wirkstoffs ist 100%: Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der AUCs nach Gabe von 10 mg/kg i.v. und i.g. bei Ratten gefunden (s.Abb.1).

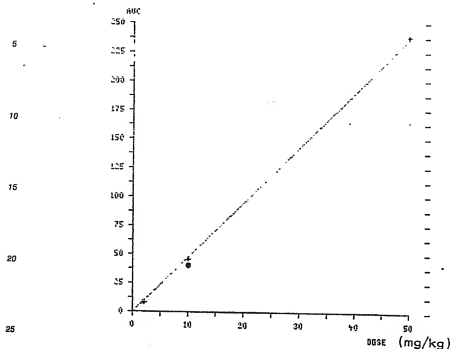


Abb.1: AUC, Ratte, nach Verabreichung von 4-Acetamino-N-(2'-amino-phenyl)-benzamid.  
 \* i.g. Verabreichung (2 mg/kg; 10 mg/kg; 50 mg/kg)  
 • i.v. Verabreichung (10 mg/kg)

Neben seiner besseren Verträglichkeit zeichnet sich der erfindungsgemäße Wirkstoff gegenüber dem Vergleichsstandard auch durch eine längere Halbwertszeit aus (s. Abb. 2, 3), wodurch es möglich ist, cytostatische Wirkspiegel über längere Zeiträume aufrecht zu erhalten.

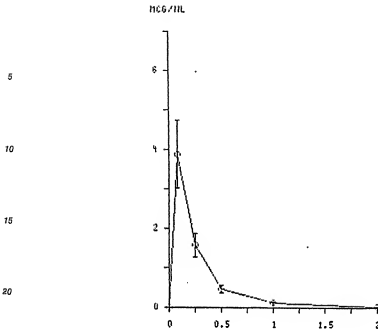


Abb. 2: Mittlerer Plasmaspiegel von 4-Amino-N-(2'-amino-phenyl)-benzamid bei Ratten nach einmaliger Verabreichung von 10 mg/kg i.g. (n = 4). Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) ~ 15 Minuten.

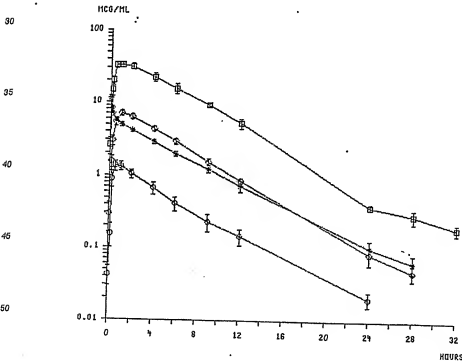


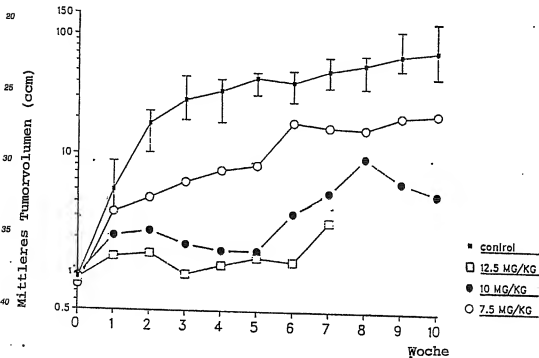
Abb. 3: Mittlerer Plasmaspiegel von 4-Acetamino-N-(2'-amino-phenyl)-benzamid bei Ratten nach einmaliger Verabreichung von + 10 mg/kg i.v. (n = 5), o 2 mg/kg i.g. (n = 5),  $\diamond$  10 mg/kg i.g. (n = 6),  $\square$  50 mg/kg i.g. (n = 5). Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) ~ 4,2 - 4,5 Stunden.

Die In-Vivo Aktivität von 4-Acetylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid wurde getestet gegen das primäre Mammaadenokarzinom, induziert in weiblichen SD-Ratten durch drei einzelne i.V. Injektionen von Methylnitrososoharnstoff am 50., 71. und 92. Lebenstag. Sobald das Tumervolumen  $\geq 0,8 \text{ cm}^3$  erreichte, wurde nach Randomisierung der Versuchstiere die Therapie begonnen. Die Testsubstanz wurde intragastral in Dosen von 7,5, 10,0 und 12,5 mg/kg/Tag 5 x /Woche in 5 Wochen verabreicht. Mittlere Tumervolumen wurden wöchentlich bestimmt und mit unbehandelten Kontrolltieren verglichen.

Aus Abb. 4 ist ersichtlich, daß 4-Acetylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid das Tumorstadium deutlich beeinflusst in dosisabhängiger Weise bis zur vollständigen Verhinderung des Tumorstadiums in der Gruppe mit der höchsten Dosierung.

Abb. 4

Aktivität von 4-Acetylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid gegen Methylnitrososoharnstoff-induziertes Mamma-Adenokarzinom in SD-Ratten



Die erfindungsgemäßen Substanzen stellen demnach gegenüber dem Vergleichsstandard 4-Amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid in wesentlichen biologischen Parametern deutlich verbesserte, dabei gegenüber L 1210 Leukämie-Zellen gleich wirksame und gegenüber Mammaadenokarzinom 16C wirksamere Cytostatika dar.

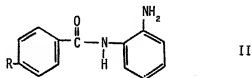
Die erfindungsgemäßen Substanzen haben demnach therapeutische Bedeutung und stellen Mittel dar zur

- systemischen und/oder topischen Behandlung maligner Neoplasien
- Behandlung benignen proliferativer Erkrankungen
- Behandlung von Störungen des zellulären und humoralen Immunsystems.

Die Möglichkeit der Kombination mit Therapeutika, von denen zu erwarten ist, daß sie die gewünschten Effekte verstärken und günstig beeinflussen, ist mit eingeschlossen.

## Ansprüche

1.) N-2'-(Aminophenyl)-benzamid-Derivate der allgemeinen Formel II



worin

R Halogen oder eine Niederalkylalkoxy- oder Niederacylaminogruppe bedeutet.

2.) Verbindungen nach Anspruch 1, worin R ein Acylaminorest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ist.

3.) 4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

4.) 4-Isobutyrylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

5.) 4-Formylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

6.) 4-( $\beta$ -Hydroxypropionyl)amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

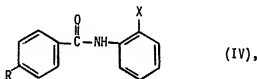
7.) Glycolylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid

8.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel III a und b:



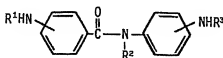
(III a) + b)),

in welcher A eine reaktive Säuregruppe darstellt, R die obengenannte Bedeutung hat und X eine mit einer Schutzgruppe versehene Aminogruppe oder eine Nitrogruppe bedeutet, in an sich bekannter Weise miteinander umsetzt, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



in welcher X und R die obengenannte Bedeutung haben, reduziert oder durch Abspaltung der Schutzgruppe in die entsprechenden Verbindungen der Formel II überführt.

9.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

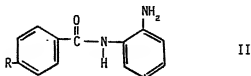


in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, eine Niederalkylalkoxy- oder eine Niederacylaminogruppe bedeuten, bei der Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen.

10.) Arzneimittel enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I neben Zusatz- und Hilfsstoffen zur Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen.

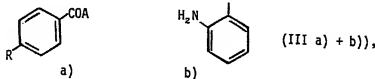
Patentansprüche für die folgenden Vertragsstaaten: AT, ES, GR

1.) Verfahren zur Herstellung von N-(2-(Aminophenyl)-benzamid-Derivaten der allgemeinen Formel II

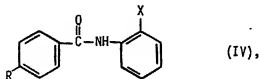


worin

R Halogen oder eine Niederalkyloxy- oder Niederacylamino-Gruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel III a und b:



25 in welcher A eine reaktive Säuregruppe darstellt, R die obengenannte Bedeutung hat und X eine mit einer Schutzgruppe versehene Aminogruppe oder eine Nitrogruppe bedeutet, In an sich bekannter Weise miteinander umsetzt, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



35 in welcher X und R die obengenannte Bedeutung haben, reduziert oder durch Abspaltung der Schutzgruppe in die entsprechenden Verbindungen der Formel II überführt.

2.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, worin R ein Acylaminorest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ist.

3.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Acetylamin-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

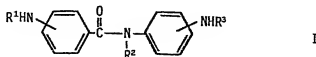
4.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Isobutyrylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

5.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Formylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

6.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(β-Hydroxypropionyl)amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

7.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Glycoloylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamid.

8.) Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, welche mindestens ein Benzamid-Derivat der allgemeinen Formel I



55 enthalten, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, und Wasserstoff, Halogen eine Niederalkyloxy- oder eine Niederacylamino-Gruppe bedeuten, in Verbindung mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen zur Bekämpfung neoplastischer Erkrankungen.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87 10 5846

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (int. Cl. 4)
X, P	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 105, Nr. 7, 18. August 1986, Seite 574, Zusammenfassungsnr. 60164c, Columbus, Ohio, US; V.K. SHELCHET'SYN et al.: "Cyclodehydration and hydrolysis of o-aminoanilides. II. 4-Substituted 2'-aminobenzanilides", & ZH. ORG. KHIM 1986, 22(2), 359-365	1	C 07 C 103/82 A 61 K 31/165
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 103, Nr. 19, 11. November 1985, Seite 39, Zusammenfassungsnr. 153473b, Columbus, Ohio, US; F. LELIEVELD et al.: "Effectiveness of p-aminobenzoyl-O-phenylenediamine (Goe 1734) against mouse, rat, and human tumor cells", & CANCER CHEMOTHER. PHARMACOL. 1985, 15(1), 88-90	1	RECHERCHÉ SACHGEBIETE (int. Cl. 4)  C 07 C 103/00
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 86, Nr. 23, 6. Juni 1977, Seite 515, Zusammenfassungsnr. 171034u, Columbus, Ohio, US; A.M. ISLAM et al.: "4-Hydroxybenzanilide derivatives of expected biological activity", & EGYPT. J. CHEM. 1974, 17(2), 107-116  ---      -/-	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 06-07-1987	Prüfer PROBERT C.L.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund P : nichtschriftliche Offenbarung T : Zwischenliteratur & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument EPA Form 1403 (3.82)			



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			Seite 2
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	EP-A-0 116 967 (GÖDECKE AG) * Seite 3, Zeile 4 * & DE - A - 3 305 755 (Kat. D)	1	
A	GB-A-2 135 998 (HOFFMANN-LA ROCHE) * Seite 6, Beispiel 7 *	1	
A	DE-A-1 643 264 (BASF) * Anspruch *	1,8	
A	FR-M- 5 720 (WARNER LAMBERT) * Anspruch 1 *	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 06-07-1987	Prüfer PROBERT C.L.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			